

明 1723

CC: 世利

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 6 - 2 2 9 3 6

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 2 月 1 日

(51) Int. Cl.

A61B 5/055

G01R 33/28

33/46

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所



8932-4C

A61B 5/05

390

9118-2J

G01R 24/02

2

将査請求 未請求 請求項の数 2 (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 5 - 6 5 2 2 4

(22) 出願日 平成 5 年 (1993) 3 月 2 4 日

(31) 優先権主張番号 特願平 4 - 6 7 9 2 0

(32) 優先日 平 4 (1992) 3 月 2 6 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 5 9 2 0 6 3 1 0 2

荒井 俊之

京都府京都市左京区岡崎西福ノ川町 2 6 - 4 6

(71) 出願人 5 9 2 0 6 3 1 1 3

森 健次郎

京都府京都市左京区松ヶ崎三反長町 1 0

(72) 発明者 荒井 俊之

京都府京都市左京区岡崎西福ノ川町 2 6 の 4 6

(72) 発明者 森 健次郎

京都府京都市左京区松ヶ崎三反長町 1 0

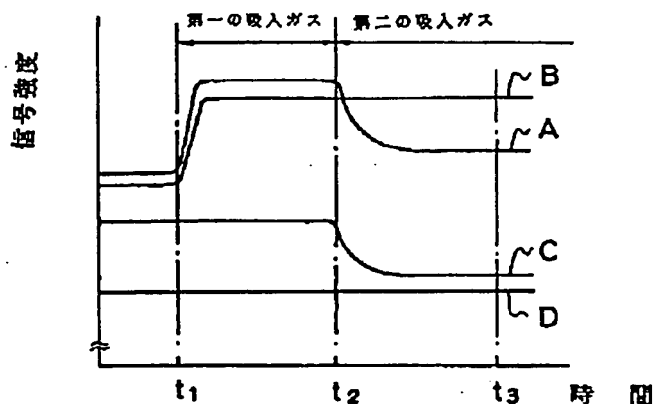
(74) 代理人 弁理士 澤野 勝文 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 核磁気共鳴剤

(57) 【要約】

【目的】 信号強度に影響を与えるオキシヘモグロビンの血中濃度を一定に維持した状態で $H_2^{17}O$ を産生させることにより、核磁気共鳴信号の強度変化を生じさせ、代謝機能に関する正確な情報を得る。

【構成】 少なくとも生命維持に必要な濃度の酸素が含有されている第一の吸入ガスと、当該第一の吸入ガスを所定時間供給した後第一の吸入ガスと同一の供給量で供給される第二の吸入ガスとからなり、当該第二の吸入ガスは、酸素が第一の吸入ガスの酸素濃度と等しい濃度で含有されると共に、その酸素中に酸素同位体 ^{17}O が第一の吸入ガスにおける酸素同位体 ^{17}O の含有濃度よりも高い濃度で含有されている。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体内に存在するH、¹⁶Oの水素Hを核磁気共鳴させてその共鳴信号の変化を経時的に検出する際に使用する核磁気共鳴剤であって、少なくとも生命維持に必要な濃度の酸素が含有されている第一の吸入ガスと、当該第一の吸入ガスを所定時間供給した後に第一の吸入ガスと同一の供給量で供給される第二の吸入ガスとからなり、当該第二の吸入ガスは、酸素が第一の吸入ガスの酸素濃度と等しい濃度で含有されると共に、その酸素中に酸素同位体¹⁷Oが第一の吸入ガスにおける酸素同位体¹⁷Oの含有濃度よりも高い濃度で含有されていることを特徴とする核磁気共鳴剤。

【請求項2】 前記第一の吸入ガスの酸素中に、酸素同位体¹⁷Oが自然存在比よりも低い濃度で含有され、第二の吸入ガスの酸素中に、酸素同位体¹⁷Oが自然存在比よりも高い濃度で含有された請求項1記載の核磁気共鳴剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生体内に存在するH、¹⁷Oの水素Hを核磁気共鳴させてその共鳴信号の変化を経時的に検出する際に使用する核磁気共鳴剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 核磁気共鳴診断法に用いられる核磁気共鳴断層撮影(NMR-CT)は、従来のX線CTスキャナーと比較して、任意の角度による傾斜面での断層撮影を容易に行うことができ、さらに骨や空気も造影の妨げにはならず、X線被曝のおそれもなく安全性も非常に高い。そして、例えば、水素原子Hの共鳴周波数に応じた正弦波信号を生体に照射して、共鳴信号を検出することにより生体内に水分H₂Oとして存在する水素Hの原子核(プロトン)の分布状態を検出することにより、断層映像を形成するようにしている。

【0003】 ところで、酸素には通常の酸素¹⁶Oの他に、放射性同位元素の¹⁷Oや安定同位元素の¹⁸Oや¹⁹Oなどがあり、このうち安定同位元素¹⁷Oは通常の酸素¹⁶Oと全く同じ化学的性質を有するめた、生体内に取り込まれても何等悪影響を与えることがなく、通常の酸素と同様に代謝に供される。また、NMR-CTによる断層撮影において、II、¹⁷Oとして存在する水分から発せられる共鳴信号と、II、¹⁷Oとして存在する水分から発せられる共鳴信号とでは、その緩和時間が異なるため、¹⁷Oを生体に投与することにより変化する共鳴信号の強度を検出すれば、代謝に関する情報を得ることができる。

【0004】 そこで、本発明者は、¹⁷Oを自然存在比よりも高い存在比で含有させた核磁気共鳴剤を提案した(特開平3-167843号公報参照)。これによれば、核磁気共鳴剤を吸入させるだけで生体細胞の代謝によってH、¹⁷Oが産生され増加するので、例えばH、¹⁷OのプロトンをNMR-CTで検出していれば、代謝が活発で

II、¹⁷Oが多く産生された部分についてはプロトンの緩和時間が短縮されるので信号強度が弱まり、病巣など代謝が不全でH、¹⁷Oが産生されない部分については信号強度が変化しない。したがって、信号強度の変化を検出することによりどの部分に病巣があるか簡単に判断することができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、その後の研究により、信号強度の変化と代謝機能の状態とは必ずしも一致しないことが判明した。例えば、¹⁷Oが多量に含有された酸素ガスを吸入させた場合に、少なくとも健康な部分ではH、¹⁷Oが多く産生されるので、プロトンの緩和時間が短縮されて信号強度が弱くなるはずであるが、実際には信号強度の変化が生じなかったり、逆に信号強度が高くなる例が発見された。

【0006】 そして、さらに研究を重ねた結果、信号強度は、オキシヘモグロビンの血中濃度に影響され、オキシヘモグロビンに結合している酸素が¹⁷Oであるか¹⁶Oであるかに関係なく、オキシヘモグロビンの血中濃度が高くなれば信号強度も高くなるということが判明した。そこで、本発明はこの知見に基づきオキシヘモグロビンの血中濃度を一定に維持して、H、¹⁷Oの産生による信号強度の変化を経時的に検出して代謝機能に関する情報を正確に知ることができるようにすることを技術的課題としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】 この課題を解決するために、本発明は、生体内に存在するH、¹⁷OのプロトンHを核磁気共鳴させてその共鳴信号の変化を経時的に検出する際に使用する核磁気共鳴剤であって、少なくとも生命維持に必要な濃度の酸素が含有されている第一の吸入ガスと、当該第一の吸入ガスを所定時間供給した後に第一の吸入ガスと同一の供給量で供給される第二の吸入ガスとからなり、当該第二の吸入ガスは、酸素が第一の吸入ガスの酸素濃度と等しい濃度で含有されると共に、その酸素中に酸素同位体¹⁷Oが第一の吸入ガスにおける酸素同位体¹⁷Oの含有濃度よりも高い濃度で含有されていることを特徴とする。

【0008】

【作用】 本発明によれば、まず、第一の吸入ガスを所定時間供給した後、第二の吸入ガスを第一の吸入ガスと同一の供給量で供給すると、第二の吸入ガスは、第一の吸入ガスの酸素濃度と等しい濃度で酸素が含有されているので、第一の吸入ガスを供給したときと第二の吸入ガスを供給したときのオキシヘモグロビンの血中濃度は一定の値に維持されることとなる。また、第二の吸入ガスには、酸素同位体¹⁷Oが前記第一の吸入ガスにおける酸素同位体¹⁷Oの含有濃度よりも高い所定の濃度で含有されているので、¹⁷Oが血液により細胞まで運ばれて細胞の代謝機能によりH、¹⁷Oが産生される。

3

【0009】したがって、NMRにより検出される信号は、オキシヘモグロビンの濃度変化の影響を受けることがなく、 $H: {}^{15}O$ が産生されたことに起因する変化を示し、代謝機能に関する情報が得られる。例えば、代謝機能が正常であれば、第二の吸入ガスを供給したときに、第一の吸入ガスを吸入させているときに比してプロトンの緩和時間が短縮されるので確実に信号強度が低下し、また代謝機能に異常があれば新たな $H: {}^{15}O$ の産生量が少ないので信号強度の低下率が小さく、代謝機能が損なわれている場合には $H: {}^{15}O$ が産生されないで信号強度は変化しない。

【0010】

【実施例】以下、本発明を具体的な実施例に基づいて説明する。本発明の核磁気共鳴剤は、酸素が生命維持に必要な濃度よりも高い所定の濃度で含有された第一の吸入ガスと、酸素が前記第一の吸入ガスの酸素濃度と等しい濃度で含有されると共に、その酸素中の酸素同位体 ${}^{15}O$ が前記第一の吸入ガスにおける酸素同位体 ${}^{15}O$ の含有濃度よりも高い所定の濃度で含有された第二の吸入ガスとからなる。

【0011】第一の吸入ガスは、生命維持に必要な酸素が含有された無害の気体であれば何でもよく、例えば、酸素ガスが40%、窒素ガスが60%、酸素中には酸素同位体 ${}^{15}O$ が0.037%（自然存在比）含有され、酸素濃度が通常の空気よりも高く選定されている。また、第二の吸入ガスは、その酸素濃度が第一の吸入ガスと等しく、酸素ガスが40%、窒素ガスが60%含有され、酸素中には酸素同位体 ${}^{15}O$ が第一の吸入ガスよりも高い比率（例えば40%）で含有されている。なお、酸素濃度は、NMRにより検出される信号に影響を与えない程度に同一であれば足りる。

【0012】しかして、まず、生体に第一の吸入ガスを供給すると、当該ガスに含まれている酸素が呼吸作用により肺に取り込まれる。この第一の吸入ガスの酸素に含まれる酸素同位体 ${}^{15}O$ は極めて少ないので、 ${}^{15}O$ が血液中のヘモグロビンと結合され、オキシヘモグロビンとなって血流により体内に循環され、細胞の代謝機能により $H: {}^{15}O$ が産生される。そして、所定時間吸入を続け、吸入前後を通じて経時的にオキシヘモグロビンの血中濃度が安定するまで、NMR-CTで $H: {}^{15}O$ のプロトンを検出することにより断層撮影を行い生体組織の構造を撮像したり、特定の部位の信号強度を記録する。

【0013】例えば、図1は、本発明に係る核磁気共鳴剤を使用して検出した信号強度の変化を示すグラフであって、縦軸に信号強度、横軸に時間を示す。図中Aは血流及び代謝機能の双方が正常な部位の信号強度、Bは血流は正常であるが代謝機能に異常がある部位の信号強度、Cは代謝機能は正常であるが血流に異常がある部位の信号強度、Dは血流及び代謝機能の双方に異常がある部位の信号強度である。

4

【0014】まず、第一の吸入ガスを所定時間供給し続けると、第一の吸入ガスには通常の空気よりも高い濃度の酸素が含まれているのでオキシヘモグロビンの血中濃度が高くなる。この間の信号強度の変化を検出すると（図1*t₁*～*t₂*）、血流が正常な部位には多量のオキシヘモグロビンが供給されるので信号強度が高くなり（図1A、B参照）、血流に異常がある場合にはオキシヘモグロビンが多量に供給されないで信号強度が低い（図1C、D参照）。したがって、この信号強度から血流の分布に関する情報を得ることができる。

【0015】次いで、第一の吸入ガスの供給を停止すると同時に、第二の吸入ガスを第一の吸入ガスと等しい供給量で供給開始すると（図1*t₂*）、この第二の吸入ガスの酸素濃度は第一の吸入ガスと等しいので、第二の吸入ガスを供給することによりオキシヘモグロビンの血中濃度が変化することなく、代謝機能により産生される水の総量も第一の吸入ガスを供給しているときと等しい。

【0016】そして、第二の吸入ガスには第一の吸入ガスよりも高い濃度で ${}^{15}O$ が含有されているので、細胞の代謝機能が正常な部位の信号強度（図1A、C参照）は、 $H: {}^{15}O$ が産生されることによりプロトンの緩和時間が短縮されるので、徐々に低下していき（図1*t₂*～*t₃*）、断層撮影像ではその部位が暗くなり、所定時間経過した後に信号の強度は安定する（図1*t₃*）。

【0017】この信号強度の低下は $H: {}^{15}O$ の産生量の変化にのみ依存するので、代謝機能が活発で $H: {}^{15}O$ が多量に産生される部位の信号はその変化率が大きく急激に低下し、代謝機能が衰え $H: {}^{15}O$ の産生量が少ない部位の信号は変化率が小さくゆるやかに低下する。一方、代謝機能が損なわれている部位は第二の吸入ガスを供給しても $H: {}^{15}O$ が産生されないで、信号強度（図1B、D参照）が変化しない（図1*t₂*～*t₃*）。

【0018】このように、第一の吸入ガスと第二の吸入ガスは酸素濃度が等しいので、第二の吸入ガスが供給されてもオキシヘモグロビンの血中濃度が一定に維持され、信号強度の変化は $H: {}^{15}O$ が産生されたことにのみ起因することとなり、信号強度が急激に低下した場合は代謝機能が活発であると判断することができ、信号強度がゆるやかに低下した場合は代謝機能が衰えていると判断することができ、信号強度が変化しない場合は代謝機能が不全であると判断することができる。

【0019】なお、各磁気共鳴剤の組成は、実施例のものに限らず、第一の吸入ガスが、例えば通常の空気と等しく、酸素が約21%、窒素が約78%含有されると共に、酸素中には酸素同位体 ${}^{15}O$ が自然存在比0.037%含有され、第二の吸入ガスに、酸素が約21%、窒素が約78%含有され、酸素中には酸素同位体 ${}^{15}O$ が自然存在比0.037%よりも高い濃度（例えば45%）で含有されていればよい。

【0020】ただし、このような組成の場合には、オキ

シヘモグロビンの血中濃度が高くなることはないで、実施例のように血流の分布に関する情報まで知ることはできず、代謝機能に関する情報のみを知ることができる。すなわち、血流と代謝の双方の情報を得ようとする場合は、第一の吸入ガスとして、酸素濃度が通常の空気の酸素濃度よりも高いものでなければならない。

【0021】また、前述したように、酸素同位体 ^{18}O が自然存在比含まれた第一の吸入ガスと、酸素同位体が45%含まれた第二の吸入ガスを使用した場合、第一の吸入ガスを吸わせた後に第二の吸入ガスを吸わせれば、確かに信号強度が変化し、撮像したときに明暗の差が生ずるものの、現在のところ、センサの感度等の技術的な原因によりその変化を明瞭に判別することができない場合もある。

【0022】そこで、酸素同位体 ^{18}O が自然存在比より低い濃度（例えば0.005%）で含有された第一の吸入ガスと、酸素同位体 ^{18}O が自然存在比より高い濃度（例えば45%）で含有された第二の吸入ガスを用いると、前例の場合は、第一の吸入ガスと第二の吸入ガスの酸素同位体の濃度比が約1200倍程度に過ぎないのに対し、本例

においては、その濃度比が約9000倍にも達する。【0023】図2は、濃度比が相違する場合の信号変化の違いを示すグラフであって、濃度比1200倍の場合は信号強度にして約3%弱しか低下しない（鎖線図示）のに対し、濃度比が9000倍の場合は20%も低下する（実線図示）ことがわかる。3%程度の信号強度変化は、何らかの要因で測定条件が変化したときに生ずる場合があるので、その信号変化は H_2^{18}O が産生されたことに起因するものなのか否かを判別することは困難であるが、20%もの信号強度変化は、測定条件の変化によっては生

じないので、 H_2^{18}O が産生されたことに起因し、その部分は正常であると判断することができる。

【0024】また、20%もの信号強度変化があったときに、その時点における他の部位の信号変化を検出することによって、他の部位が正常であるか否かを簡単に判別することができる。さらに、通常の核磁気共鳴装置を用いてこれを撮像したときに、正常の部位の信号変化は明暗の変化として極めて明瞭に表れ、その明暗の変化が生じた時に、他の部位で明暗の変化を生じないときは、その部位に何らかの異常があると判断することができる。

【0025】

【発明の効果】以上述べたように、本発明によれば、第一の吸入ガスを供給している時と、第二の吸入ガスを供給している時で、オキシヘモグロビンの血中濃度が変化しないので、信号強度の変化は代謝機能により産生される H_2^{18}O の産生量に起因することとなり、その信号強度の変化を経時的に検出することにより代謝機能に関する情報を正確に知ることができる。

【図面の簡単な説明】

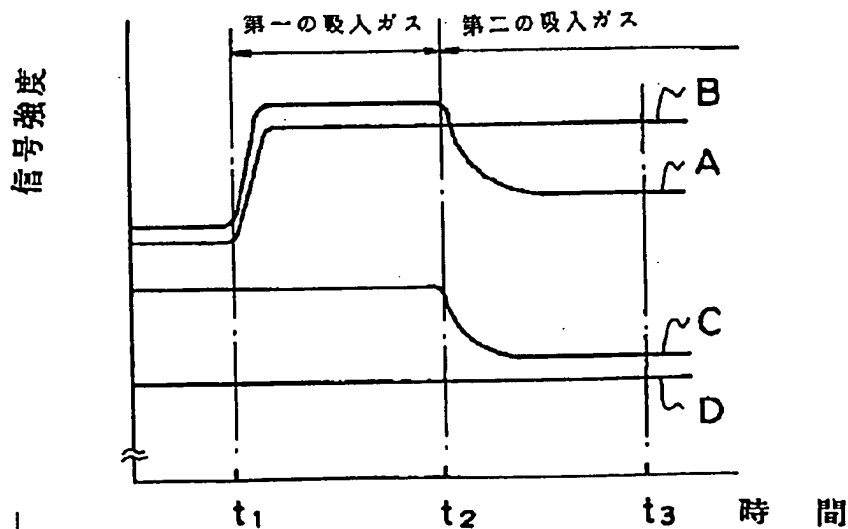
【図1】 本発明に係る核磁気共鳴剤を使用して検出した信号強度の変化を示すグラフ。

【図2】 核磁気共鳴剤による信号強度変化の違いを表すグラフ。

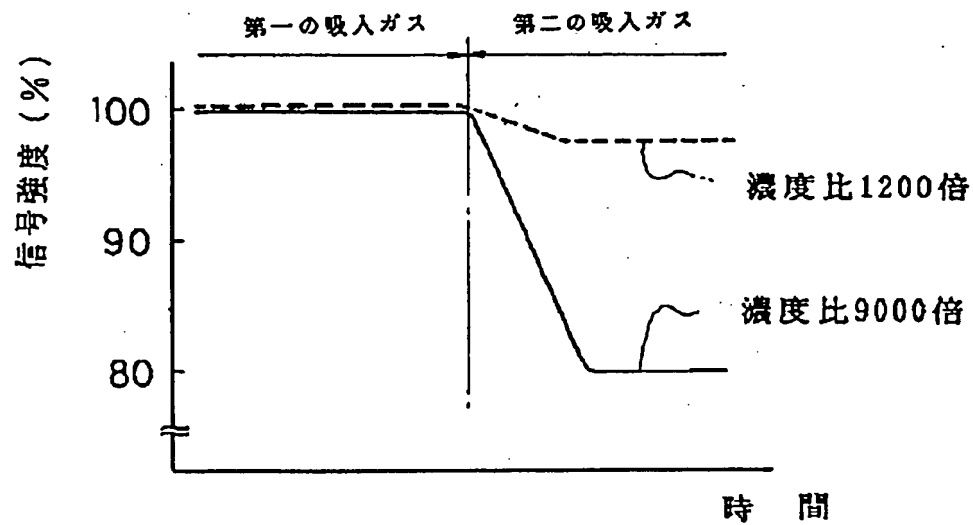
【符号の説明】

- A・・・代謝・血流とも正常な部位の信号強度
- B・・・血流が正常で代謝に異常がある部位の信号強度
- C・・・代謝が正常で血流に異常がある部位の信号強度
- D・・・代謝・血流とも異常がある部位の信号強度

【図1】



【図 2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9118-2J

24/08

2